

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">A61K 31/42, 31/275</p>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/42338 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Oktober 1998 (01.10.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01438 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. März 1998 (12.03.98) (30) Prioritätsdaten: 197 11 800.3 21. März 1997 (21.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEEMANN, Gerhard [DE/DE]; Weißdomweg 32, D-35041 Marburg-Elnhausen (DE). CICHON, Günter [DE/DE]; Lützowstrasse 93, D-10785 Berlin (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist: Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01438 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. März 1998 (12.03.98) (30) Prioritätsdaten: 197 11 800.3 21. März 1997 (21.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEEMANN, Gerhard [DE/DE]; Weißdomweg 32, D-35041 Marburg-Elnhausen (DE). CICHON, Günter [DE/DE]; Lützowstrasse 93, D-10785 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist: Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01438 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. März 1998 (12.03.98) (30) Prioritätsdaten: 197 11 800.3 21. März 1997 (21.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEEMANN, Gerhard [DE/DE]; Weißdomweg 32, D-35041 Marburg-Elnhausen (DE). CICHON, Günter [DE/DE]; Lützowstrasse 93, D-10785 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, RU, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist: Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: EXTENSION OF THE EXPRESSION OF TRANSGENIC PROTEINS BY IMMUNOMODULATION (54) Bezeichnung: VERLÄNGERUNG DER EXPRESSION VON TRANSGENEN PROTEINEN DURCH IMMUNMODULIERENDE BEHANDLUNG (57) Abstract <p>The invention relates to the use of one or several immunosuppressors to produce a medicament to enhance transgenic cell tolerance in mammals. The invention also relates to a method for identifying immunosuppressors which are suitable therefor. The use of said medicaments enables the production of transgenic expression products to be substantially extended even after discontinuation of immunosuppressive treatment.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung eines oder mehrerer Immunsuppressiva zur Herstellung eines Arzneimittels, um die Toleranz eines Säugetiers gegenüber transgenen Zellen zu erhöhen, sowie ein Verfahren zum Identifizieren hierfür geeigneter Immunsuppressiva. Durch den Einsatz derartiger Arzneimittel wird die Produktion des transgenen Expressionsproduktes auch nach Absetzen der immunsuppressiven Behandlung deutlich verlängert.</p>				

Verlängerung der Expression von transgenen Proteinen durch immunmodulierende Behandlung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines oder mehrerer Immunsuppressiva zur Herstellung eines Arzneimittels, um die Toleranz eines Säugetiers gegenüber transgenen Zellen zu erhöhen, sowie ein Verfahren zum Identifizieren hierfür geeigneter Immunsuppressiva. Durch den Einsatz derartiger Arzneimittel wird die Produktion des transgenen Expressionsproduktes auch nach Absetzen der immunsuppressiven Behandlung deutlich verlängert.

Es ist bekannt, daß die Einschleusung von genetischem Material in Zellen eines Säugetiers, eines Menschen oder auch diverser Tiere wie Pferde, Schafe, Kühe, Ziegen, Schweine, Hunde, Mäuse oder Ratten, in vivo häufig eine immunologische Reaktion hervorruft. So werden die transgenen Zellen beispielsweise durch zytotoxische Immunzellen abgetötet und damit durch diese zelluläre Immunreaktion die über das eingeschleuste genetische Material bewirkte Expression eines oder mehrerer Proteine oder Peptide beendet. Eine humorale Immunreaktion wiederum erschwert oder verhindert die erneute Einschleusung des genetischen Materials, z.B. durch die Neutralisation der Vektoren mittels spezifischer Antikörper (Tripathy S.K. et al., nat. Med:2(5), 1996, Seiten 545-550; Jang J. et al., Gene Ther. 3(2): 1996, Seiten 137-144).

Um eine unerwünschte Immunreaktion bei einer transgene Zellen erzeugenden Gentherapie zu unterdrücken oder zu verhindern, wurden daher immunsuppressiv wirkende Substanzen im Rahmen einer Begleittherapie eingesetzt. Als nachteilig erwiesen sich jedoch die zum Teil damit verbundenen unangenehmen Nebenwirkungen sowie die erhöhte Infektanfälligkeit von immunsupprimierten Organismen, die einer längeren Gabe von Immunsuppressiva entgegenstehen (Lochmüller et al. Gene Ther. 3(8), 1996, Seiten 706-716).

In WO 96/12406 wurde beschrieben, daß durch eine immunsuppressive Begleittherapie die humorale Immunantwort gegen einen Adenovirus-Vektor

Immunsuppressiva sind Substanzen, die in der Lage sind, immunologische Reaktionen zu unterdrücken oder abzuschwächen. Sie werden vor allem in der Transplantationsmedizin und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten verwendet. Geeignete Immunsuppressiva sind beispielsweise N-(4-Trifluormethylphenyl-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid (Leflunomid), DSG, Anti-T-Zell-Antikörper, Corticosteoride, Azathioprin, Cyclophosphamid oder Methotrexat. Die chemische Struktur des Immunsuppressivums ist - vom allgemeinen Erfindungsgedanken gesehen - unerheblich, da das entscheidende Merkmal in seiner Wirkung begründet ist, die Toleranz gegenüber transgenen Zellen zu erhöhen.

Als Toleranz gegenüber transgenen Zellen wird verstanden, daß die transgenen Zellen nach Beendigung der erfindungsgemäßen immunsuppressiven Begleittherapie länger in der Lage sind, die transgenen Expressionsprodukte in vivo herzustellen als sie es in Säugetieren einer nicht immunsuppremierten Kontrollgruppe vermögen.

Transgene Zellen sind Zellen jeglicher Art, also tierische, pflanzliche oder bakterielle Zellen, bevorzugt Zellen von Säugetieren, ganz besonders bevorzugt menschliche Zellen, in die genetisches Material eingeschleust worden ist.

Unerheblich ist für den allgemeinen Erfindungsgedanken das mit der Herstellung der transgenen Zellen verbundene Ziel, beispielsweise eine gentherapeutische Behandlung oder aber die Nutzung eines Tieres mit transgenen Zellen als Wirkstoffproduzent. Des weiteren ist auch weder das Herstellverfahren der transgenen Zellen noch das genetische Material per se für die Erfindung von ausschlaggebender Bedeutung. Das eingeschleuste genetische Material kann beispielsweise aus einer oder mehreren Desoxyribonukleinsäure- und/oder Ribonukleinsäureketten bestehen. Die Nukleinsäureketten können Promotoren, diverse andere genregulatorische Steuerungsfunktionen, Sequenzen für einen spezifischen Einbau ins zelluläre Genom und/oder Gensequenzen enthalten, die für spezifische Proteine oder Peptide kodieren. Das eingeschleuste genetische Material kann gegenüber dem zellulären Genom artfremd oder artgleich sein oder sogar vom

Arzneimittels oder der Arzneimittelkombination vor, während und/oder nach der Applikation der in vitro erzeugten transgenen Zellen oder deren Erzeugung in vivo. Ebenso umfaßt wird die erfindungsgemäße Verwendung zur Unterstützung einer transgene Zellen erzeugenden gentherapeutischen Behandlung.

Bei der zu unterstützenden gentherapeutischen Behandlung wird in vitro oder in vivo genetisches Material in Form von einer oder mehreren Nukleinsäureketten in Zellen eingeschleust. Dies erfolgt beispielsweise mit Hilfe viraler Vektoren, wie Adenoviren, Retroviren oder Herpesviren, oder anderen Methoden, beispielsweise über Transfektion, durch direkte Injektion, per "Gene gun", oder mit Hilfe von Liposomen, Virosomen oder Rezeptor-vermittelten Transportsystemen.

Mit der zu unterstützenden Gentherapie können Erkrankungen behandelt werden, bei denen ein Protein oder Peptid nicht, unzureichend oder nur fehlerhaft im Körper des Säugetiers hergestellt wird, aber sie findet auch Anwendung, um einen Impfschutz gegen diverse Krankheitserreger oder gegen entartete körpereigene Zellen zu erzeugen sowie für die Herstellung nicht-natürlicher Proteine oder Peptide in Körperzellen, die Aktivitäten von Enzym- oder Signalkaskaden fördernd oder inhibierend beeinflussen oder für die Herstellung von Enzymen, die spezifische Prodrugs aktivieren. So kann die zu unterstützende Gentherapie eingesetzt werden zur Behandlung von angeborenen Erkrankungen wie der zystischen Fibrose, der Hämophilie, der familiären Hypercholesterinämie, der Sichelzellenanämie, der Phenylketonurie; von Stoffwechselstörungen, wie Diabetes; von Entzündungen; von Nerven- und Hirnerkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder Jakob-Kreutzfeld-Syndrom, von rheumatischen Erkrankungen, Osteoarthritis, Osteoporose oder Arthrose, von Krebserkrankungen; von Infektionserkrankungen wie z.B. AIDS oder Hepatitis oder von Hormon- und Wachstumsstörungen. Die Erzeugung eines Impfschutzes gegen Krankheitserreger wie Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten sowie gegen entartete körpereigene Zellen, beispielsweise Tumorzellen ist ein weiterer zu unterstützender gentherapeutischer Einsatzbereich.

Die Erfindung beinhaltet weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer Arzneimittelkombination, um die Toleranz eines Säugetiers gegenüber

- d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,
- R² für a) -CF₃,
b) -O-CF₃,
c) -S-CF₃,
d) -OH,
e) -NO₂,
f) Halogen,
g) Benzyl,
h) Phenyl,
i) -O-Phenyl,
k) -CN oder
l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
1) (C₁-C₄)-Alkyl,
2) Halogen,
3) -O-CF₃ oder
4) -O-CH₃, steht,
- R³ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
b) Halogen, oder
c) ein Wasserstoffatom steht, und
- X für a) eine -CH-Gruppe oder
b) ein Stickstoffatom, steht

zur Herstellung des Arzneimittels oder der Arzneimittelkombination allein oder in Kombination auch mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen, insbesondere anderen Immunsuppressiva.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- R¹ für a) Methyl,
b) Cyclopropyl oder
c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
- R² für -CF₃ oder -CN steht,
- R³ für Wasserstoffatom oder Methyl steht, und

immunsuppressiven Behandlung einmal oder mehrmals gemessen wird, in Bezug zur Menge an transgenem Expressionsprodukt, die von nicht immunsuppremierten Säugetieren einer entsprechenden Kontrollgruppe erzeugt wurde, in Beziehung gesetzt wird und als Auswahlkriterium ein Mengenfaktor (= Menge an von der immunsuppremierten Tiergruppe erzeugten transgenen Expressionsprodukt / Menge an von der nichtimmunsuppremierten Kontrolltiergruppe erzeugten transgenen Expressionsprodukt; jeweils bezogen auf einen vergleichbaren zeitlichen Bezugspunkt) beispielsweise von mehr als 1,5, oder größer als 2, bevorzugt größer als 5, ganz besonders bevorzugt größer als 10, eingesetzt wird. Der Nachweis des exprimierten transgenen Produktes muß nicht erst ab dem 20. Tag nach Absetzen der immunsuppressiven Behandlung erfolgen. Eine kontinuierliche Verfolgung der Expressionsrate des transgenen Produktes, beispielsweise ab dem Zeitpunkt der Erzeugung der transgenen Zellen, ab dem 1. Tag nach Absetzen der immunsuppressiven Behandlung oder ab dem 10. Tag nach Absetzen der immunsuppressiven Behandlung, sind im Sinne der Erfindung durchaus möglich.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung. Sie sind nicht als Einschränkung irgendeiner Art zu verstehen.

Beispiel 1:

Cyclosporin A (50 - 100 mg/kg/Tag) und DSG (10 mg/kg/Tag) wurde den Mäusen über einen Zeitraum von 21 Tagen nach Gabe eines rekombinanten Adenovirus (Reportergen β -Galactosidase; Bett et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 (1994), Seiten 8802-8806) verabreicht.

Die Kontrollgruppe erreicht ein Maximum der Reportergenexpression in der Leber am 6. Tag, danach wird die Expression durch die Aktivität zytotoxischer T-Zellen kontinuierlich abgebaut und erreicht nach etwa 21 Tagen Ausgangsniveau.

Sowohl in der Cyclosporin A-, als auch in der DSG-Gruppe hält die Expression über den Behandlungszeitraum von 21 Tagen unvermindert an.

3. Gruppe: Cyclosporin A -Gruppe - Applikation von 20 mg/kg/Tag i.p. beginnend 1 Tag vor Virusgabe und danach für eine Dauer von 5 Tagen.

4. Gruppe: DSG-Gruppe - Applikation von 10 mg/kg/Tag i.p. beginnend 1 Tag vor Virusgabe und danach für die Dauer von 5 Tagen.

5. Gruppe: DSG ++ - Gruppe - Applikation von 10 mg/kg/Tag i.p. beginnend 1 Tag vor Virusgabe und danach für die Dauer von fünf Tagen täglich und anschließend zweimal wöchentlich für die Dauer von 150 Tagen.

NMRI-Mäuse wurden verwendet, da diese Mäuse durch ihre genetische Heterogenität ein immunologisches Reaktionsmuster entwickeln, das dem einer humanen Population näher kommt als reine Inzuchtstämme, der Preis ist eine erhöhte Variabilität in der Immunologischen Reaktionsfähigkeit. Trotzdem bilden die einzelnen Gruppen signifikante Reaktionsmuster aus.

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte des Serumspiegels von humanen α_1 -Antitrypsin.

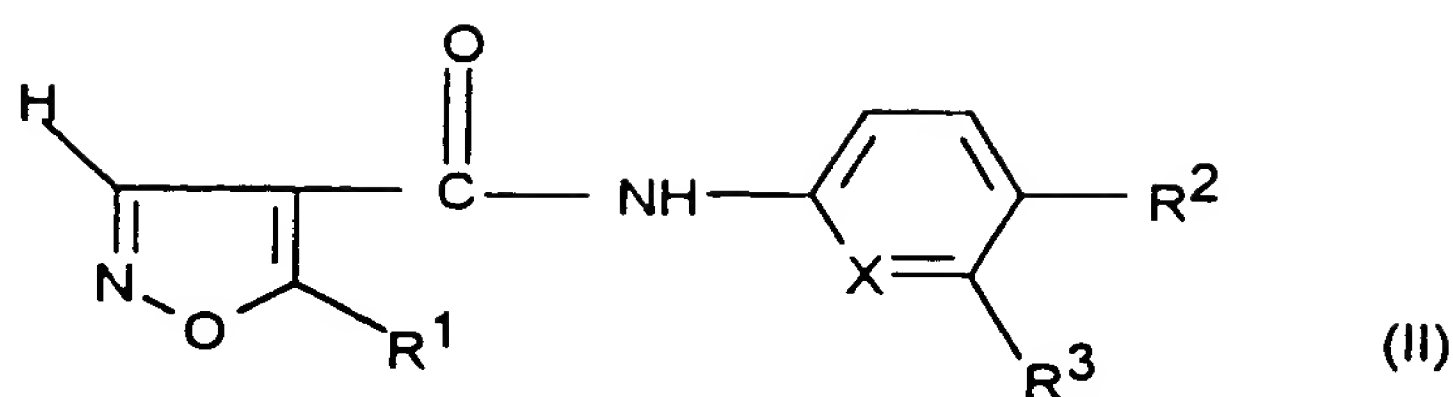
Tabelle 1

Tage	FK 506	Cyclosporin A	Kontrolle	DSG	DSG++
5	1725000	1518750	1453750	2775000	2775000
10	1278750	660000	616250	1560000	677500
20	376250	264875	1055000	1826250	1178750
30	17475	77787	117812	1001250	1082500
60	4258	23875	37625	213500	297500
100	313	1876	12475	51750	68750
150	1,5	8	2425	13125	17125
200	1,5	1,5	1797	10625	14350

Patentansprüche:

1. Verwendung eines Immunsuppressivums oder einer Kombination mehrerer Immunsuppressiva zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer Arzneimittelkombination zur Erhöhung der Toleranz eines Säugetiers, insbesondere des Menschen, gegenüber transgenen Zellen, wobei die Verbindungen Cyclosporin A und FK 506 alleine eingesetzt ausgenommen sind.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei primär die zelluläre Immunreaktion gegen die transgenen Zellen inhibiert wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei 15 Tage nach Absetzen dieses Arzneimittels oder dieser Arzneimittelkombination in den behandelten Säugetieren mehr als das 1,5 fache, bevorzugt mehr als doppelte, ganz besonders bevorzugt mehr als das 5fache an transgenem Expressionsprodukt erzeugt wird wie in Säugetieren einer nicht immunsuppremierten Kontrollgruppe.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel oder die Arzneimittelkombination vor, während und/oder nach der Applikation der in vitro erzeugten transgenen Zellen oder der in vivo-Erzeugung der transgenen Zellen verabreicht wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die transgenen Zellen im Rahmen einer gentherapeutischen Behandlung erzeugt werden.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die gentherapeutische Behandlung eingesetzt wird zur Behandlung aller Erkrankungen, bei denen ein Protein oder Peptid nicht, unzureichend oder nur fehlerhaft im Körper des Säugetiers, insbesondere des Menschen, hergestellt wird.

15



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- R¹ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
 c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
 d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,
- R² für a) -CF₃,
 b) -O-CF₃,
 c) -S-CF₃,
 d) -OH,
 e) -NO₂,
 f) Halogen,
 g) Benzyl,
 h) Phenyl,
 i) -O-Phenyl,
 k) -CN oder
 l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
 2) Halogen,
 3) -O-CF₃ oder
 4) -O-CH₃, steht,
- R³ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) Halogen, oder
 c) ein Wasserstoffatom steht, und
- X für a) eine -CH-Gruppe oder
 b) ein Stickstoffatom, steht

zur Herstellung des Arzneimittels oder der Arzneimittelkombination allein

bevorzugt nach dem 20., besonders bevorzugt nach dem 30. Tag, ganz besonders bevorzugt nach dem 50. Tag nach Absetzen des Immunsuppressivums herangezogen wird.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Mengenfaktor größer als 1,5, bevorzugt größer als 2, besonders bevorzugt größer als 5, ganz besonders bevorzugt größer als 10 ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/01438

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GREENE ET AL.: "INHIBITION OF DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE BY THE IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT LEFLUNOMIDE" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 50, no. 6, 1995, pages 861-867, XP002074075</p>	1-7
Y	<p>see abstract; figures 1,2</p>	10-12
X	<p>BARTLETT ET AL.: "Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection" AGENTS ACTIONS, vol. 32, no. 1-2, 1991, pages 10-21, XP002074076</p> <p>see abstract; tables 1-4</p>	1-5,7-12
X	<p>SOLBACH ET AL.: "PROTECTIVE EFFECT OF LEFLUNOMIDE ON THE NATURAL COURSE OF LEISHMANIA MAJOR-INDUCED DISEASE IN GENETICALLY SUSCEPTIBLE BALB/c MICE" INT. J. IMMUNOPHARMACOL., vol. 17, no. 6, 1995, XP002074077</p> <p>see abstract; figure 1; table 1</p>	1-5,8, 10-12
X	<p>KALDEN ET AL.: "New therapeutic approaches in autoimmune rheumatic diseases, with special emphasis on rheumatoid arthritis" BRITISH J. RHEUMATOL., vol. 34, no. 3, 1995, pages 193-196, XP002074078</p> <p>see page 193, column 1, paragraph 2; table 1</p>	1-5,7, 10-12
X	<p>ZIELINSKI T ET AL: "LEFLUNOMIDE, A REVERSIBLE INHIBITOR OF PYRIMIDINE BIOSYNTHESIS?" INFLAMMATION RESEARCH, vol. 44, no. 2, August 1995, page S207/S208 XP002061643</p> <p>see abstract</p>	1-5,8
X	<p>EP 0 607 775 A (HOECHST AG) 27 July 1994</p> <p>see claims 1-4</p>	1-5,7,8
X	<p>REYNOLDS: "MARTINDALE - THE EXTRA PHARMACOPOEIA." 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002074427 224540</p> <p>see page 557-562 - page 599-600</p>	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/01438

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet additional matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir. ationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01438

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/42 A61K31/275

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HAYASHI ET AL.: "Adenovirus-Mediated Gene Transfer To The Xenogeneid Liver in Liver Xenotransplantation: The Transduction of Complement Regulatory Factor Genes (DAF and HRF20)" CELL TRANSPLANTATION, Bd. 5, Nr. 5 suppl 2, 1996, Seite 73 XP002074074	1-6
Y	siehe das ganze Dokument	10-12
X	WO 96 40170 A (PROCEPT INC) 19. Dezember 1996	1-5, 13-15
Y	siehe Zusammenfassung; Ansprüche 3, 10, 13	10-12

	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. August 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01438

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	EP 0 821 952 A (HOECHST AG) 4. Februar 1998 siehe Ansprüche 4,8,10 ---	1-5,7-12
P, X	BURG G.: "Dermatologie 1997: Immunintervention auf dem Vormarsch" SCHWEIZERISCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Bd. 128, Nr. 1-2, 1998, Seiten 18-20, XP002074079 siehe Seite 19, Spalte 1, Absatz 3 ---	1-5,7
A	EP 0 551 230 A (ROUSSEL UCLAF) 14. Juli 1993 siehe das ganze Dokument -----	10-12

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01438

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640170 A	19-12-1996	KEINE	
EP 0607775 A	27-07-1994	JP 6234635 A	23-08-1994
		US 5556870 A	17-09-1996
EP 0821952 A	04-02-1998	DE 19640555 A	02-04-1998
		AU 3236897 A	05-02-1998
		JP 10087484 A	07-04-1998
EP 0551230 A	14-07-1993	AT 125252 T	15-08-1995
		AU 652088 B	11-08-1994
		AU 3103593 A	15-07-1993
		BR 9300035 A	13-07-1993
		CA 2086908 A	09-07-1993
		CN 1079216 A, B	08-12-1993
		CZ 9203826 A	16-03-1994
		DE 69300261 D	24-08-1995
		DK 551230 T	10-03-1997
		ES 2074916 T	16-09-1995
		FI 930048 A	09-07-1993
		IL 104225 A	04-01-1998
		JP 5310672 A	22-11-1993
		NO 179444 B	01-07-1996
		NZ 245631 A	22-12-1994
		US 5308865 A	03-05-1994
		ZA 9300134 A	10-01-1994